

全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する クリニカルクエスチョンとその回答の作成

研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー-膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	冲山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
協力者	渡辺 玲	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

皮膚硬化は、全身性強皮症における中心的な症状であるが、その治療には確立したものはなく、重症度や病期などの個々の状況に応じて判断する必要がある。本邦における全身性強皮症診療ガイドラインは、2010年に厚生労働省研究班によって作成され、国内において本症の診療に広く利用されているが、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在するため、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が必要である。このような目的から、新たに作成するガイドラインにおいて「皮膚硬化」に対するクリニカルクエスチョンと国内外で発表されてきたエビデンスに基づいた回答を作成した。

A. 研究目的

全身性強皮症は、原因不明の全身の諸臓器の線維化を特徴とする疾患であり、膠原病に分類されている。とりわけ、皮膚硬化は、その代表的な症状であり、その治療には難渋することが多い。皮膚硬化は通常手指や足趾などの肢端よりはじまり、近位側にむかって漸

次拡大し、皮膚硬化の範囲は。肘や膝を越えて中枢にまで及ぶびまん皮膚硬化型と硬化がそれよりも遠位に留まる限局皮膚硬化型に分類される。皮膚硬化の時期は3つの病期に分類され、初期の浮腫性硬化を主体とする浮腫期、続いて硬化性変化が前景となる硬化期、さらには萎縮性変化が主体となる萎縮期から

成る。全身性強皮症の皮膚硬化の診療にあたっては、このような病型や病期などを考慮に入れて、各々の患者に最も適した治療法を選択する必要がある。全身性強皮症は、いまだに根治療法が存在しないのみならず皮膚硬化を軽減させる標準的な対症療法すらも確立していないことから、診療に携わる医師が治療の選択する際に、客観的な立場から包括的にまとめられており簡単に参照できる診療ガイドラインが有用と考えられる。特に、全身性強皮症は、希少疾患であるために、すべての医師がその診療に十分習熟しているとはいえないため、このような診療ガイドラインを参照することは、国民に対してエビデンスに基づいた標準医療を行う上で重要な位置づけにある。

本邦における全身性強皮症診療ガイドライン 1) は、2009 年に厚生労働省研究班によって作成され、本症の幅広い病態に網羅的に対応していることから、本邦における全身性強皮症の診療において広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在する。このような状況から、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれている。このため、新しく診療ガイドラインが改訂されることとなり、新ガイドラインにおける「皮膚」の治療に関してのクリニカルクエスチョン (CQ) の作成を試みるようになった。さらに、皮膚硬化の重症度基準についても検討を加えた。

B. 研究方法

クリニカルクエスチョンの作成にあたっては、前回のガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンを参考にしつつ、その後に国内外で使用されるようになりつつある薬剤について、本研究班の研究者ならびにその関連する専門家の意見を集約し、主として前年度に作成したものについて、研究班において討議を行い、修正を加えた。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

C. 研究結果

「皮膚硬化」に関するクリニカルクエスチョンとその推奨文および推奨度は、以下のとおりとなった。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

●推奨文： MRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。

推奨度 1B

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

●推奨文： 皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc、急速な皮膚硬化の進行（数ヶ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち 2 項目以上を満たす例を対象とすべきと提案す。強皮症特異抗核抗体も参考にする。

推奨度 C1

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用であり、投与することを提案する。

推奨度 2C

CQ4 副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

推奨文：副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを強く推奨する。

推奨度 1C

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと考えられており、投与しないことを提案する。

推奨度 2B

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の1つとして考慮することを提案する。

推奨度 2A

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化に有用か？

推奨文：メトトレキサート(MTX)は皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していない。

推奨度 2D

CQ8 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を、皮膚硬化に対する選択肢の1つとして提案する。

推奨度：シクロスポリン 2C、タクロリムス 2C、アザチオプリン 2D、ミコフェノール酸モフェチル 2C

CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択しながら投与することを提案する。

推奨度 2B

CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

推奨文：皮膚硬化の治療に有用であることが明らかに示されている薬剤はない。IFN は使用しないことを推奨する。TNF 阻害薬、トシリズマブ、IFN、IVIG の有用性は明らかでない。

推奨度 IFN : 1A、TNF 阻害薬 : なし、トシリズマブ : なし、IFN : なし、IVIG : なし

CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与

しないことを提案する

推奨度 2A

QQ12 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

推奨文：ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを推奨する。トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィルの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない

推奨度 ミノサイクリン：1A、トラニラスト：なし、ボセンタン：なし、シルデナフィル：なし

QQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。

推奨度 2A

QQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合があり、行うことを提案する。

推奨度 2C

今後、これらのクリニカルクエスチョンに関して、従来と同じものも含めて、文献等のエビデンスを集めて、その回答についてもさらに検討していく予定である。

D. 考案

全身性強皮症の皮膚硬化は、生命予後には直接は影響しないものの、外見・整容的な面、

自覚症状、機能的な面などから、患者の生活の質（quality of life: QOL）を大きく損なう症状である。本症の根治的な治療法はいまだに存在しないため、皮膚硬化をはじめとする個々の症状に対して、各人の症状や病期にあわせて、きめこまやかに治療することが重要と考えられる。しかしながら、皮膚硬化に対しては、有効であったとする症例報告や小規模研究は数多く存在するのに対して、大規模研究ではその有用性が示されているものはきわめて少ない。これは、一つには全身性強皮症の皮膚硬化の自然経過と治療効果の差が判断がつきにくいことにも起因している。このような状況において、数多くの治療法の中から何がその患者に対して有用であり、何を選択すべきかを判断することは容易ではない。さらに、患者の立場からも納得できる治療を選択するためには、個々の医師の経験を越えて客観的な科学的エビデンスに基づいた医療（evidence-based medicine: EBM）が必要であることは、近年の医療の流れからも明白である。

国内外における全身性強皮症の治療指針としては、ここ最近においては、本邦における診療ガイドラインのほかにも、ヨーロッパリウマチ学会（European League Against Rheumatism: EULAR）によるリコメンデーションが発表されているが²⁾、本邦における本ガイドラインに比べてクリニカルクエスチョンが少ないこと、強皮症の臨床症状には少なからず人種差があることが知られており、また各国においてそれぞれ医療状況も異なっていることに加えて、本ガイドラインと同様

に、発表から時間が経っていることから、よりタイムリーなガイドラインが必要とされていることはいうまでもなく、国内における本症の診療の質を確保する上で非常に意義が高いと考えられた。

本ガイドラインの改訂にあたって、新たに取上げたものの中で主要なものは次の通りである。まず、近年多くの発表がみられているリツキシマブ（抗 CD20 抗体）とイマチニブについて、新たな CQ としてとりあげた。また、その他の生物学的製剤についても、膠原病の診療において関節リウマチをはじめとしてこのような製剤が治療の中心的役割を担うようになりつつある状況をふまえて、新たな CQ としてとりあげた。造血幹細胞移植は、新たなエビデンスが近年発表されたこともあり、前回のガイドラインとは大きく状況が変わっていることがあり、内容を大きく改訂した。

E. 結 論

全身性強皮症診療ガイドラインのクリニカルクエスションと推奨文および推奨度を作成した。現在、回答についても作成を行っている。

F. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会 全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年
- 2) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K,

Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8.

G. 研究発表

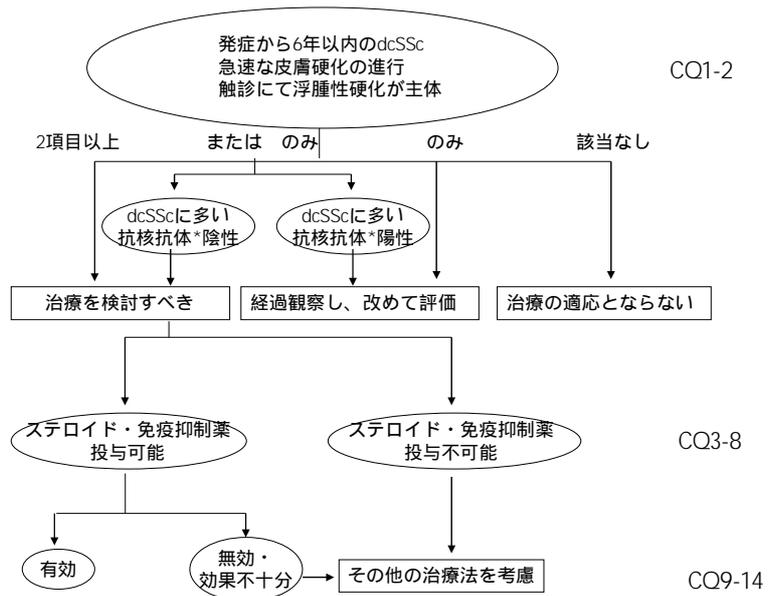
1. 論文発表
 1. 藤本 学 皮膚硬化に対する評価と治療 リウマチ・膠原病診療ハイグレード分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー 文光堂 p211-220, 2015
 2. 藤本 学 今日の診断指針 第7版 全身性強皮症 p1295-1297 医学書院 2015
 3. 藤本 学 実地診療における膠原病関連自己抗体検査の使い方 MP メディカルプラクティス 32:1125-1129, 2015
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

皮膚硬化の診療アルゴリズム



*抗Scl-70(トポイソメラーゼI)抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体、(抗U3RNP抗体、保健未収載)